

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
CLINIQUE THÉRAPEUTIQUE

FACULTÉ DE MÉDECINE
PROFESSEUR: R.-S. MACH

**Accidents allergiques
au cours d'un traitement
à la liqueur de Fowler**

T H È S E

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Nicolas POURNARAS

D'ATHÈNES
(Grèce)

THÈSE No 2483

GENÈVE
COOPÉRATIVE D'IMPRIMERIE
1957



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552305_0089

Accidents allergiques au cours d'un traitement à la liqueur de Fowler

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Nicolas POURNARAS

D'ATHÈNES
(Grèce)

THÈSE N° 2483

GENÈVE
COOPÉRATIVE D'IMPRIMERIE
1957



La Faculté de Médecine, sur le préavis de Monsieur le professeur R. S. MACH, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 8 mars 1957.

Le doyen : Eric MARTIN.

Thèse N° 2477

Nous tenons à exprimer ici notre vive reconnaissance à Monsieur le Professeur René S. Mach, pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

Nos vifs remerciements vont également au Docteur Georges Greder chef de clinique, qui a bien voulu accepter la direction de notre thèse et nous aider de ses précieux conseils dans l'élaboration de ce travail.

A mes parents

INTRODUCTION

L'arsenic pur est un poison dangereux, car, en présence de la moindre humidité, il s'oxyde en Anhydride arsénieux, corps hautement toxique. Dès l'Antiquité, certaines préparations arsenicales furent, d'une part préconisées comme thérapeutique dans diverses affections médicales, et d'autre part, employées largement par les empoisonneurs professionnels. Au cours des siècles, la médication arsenicale a connu des fortunes diverses, jusqu'à l'époque, toute récente, où l'on découvrit les qualités spécifiques et la moindre toxicité des combinaisons organiques de cet élément. Il s'ensuivit une extension considérable de cette thérapeutique, dont l'importance a été majeure dans la lutte contre les maladies dues aux spirochètes, notamment la Syphilis. Mais actuellement, depuis l'avènement des antibiotiques, l'usage de l'Arsenic est bien limité, ses indications se faisant de plus en plus rares.

Selon Goodmann et Gilman¹⁹, les composés arsenicaux utilisés en thérapeutique doivent être classés d'après leurs compositions et propriétés chimiques. On peut ainsi distinguer les arsenicaux inorganiques et organiques, ou les tri- et pentavalents.

Les composés inorganiques sont des poisons cellulaires très puissants ; c'est d'ailleurs la raison de leur emploi en thérapeutique.

Les arsenicaux organiques, par contre, se montrent beaucoup moins toxique pour les cellules de l'organisme, mais sont particulièrement actifs sur certains protozoaires et leptospires. La plupart de ces composés organiques agissent très probablement dans leur forme propre, mais certains d'entre eux, notamment le Cacodylate de Sodium et le Solarson, ne sont actifs que par libération d'Arsenic sous forme minérale. Or, leur composition chimique est également différente : alors que dans les composés stables, l'Arsenic est lié à un noyau benzénique, d'où leur nom d'Arsénobenzènes, la liaison se fait avec une chaîne aliphatique dans le cas du Cacodylate ou du Solarson.

Ces considérations nous amènent personnellement à préférer une classification des arsénicaux, basée plutôt sur des critères pharma-

cologiques. C'est ainsi que nous pourrions les diviser en deux groupes bien distincts : le premier comprenant les composés dont l'action principale est cyto-toxique, à savoir les arsenicaux inorganiques et les combinaisons organiques à chaîne aliphatique ; le second étant exclusivement réservé aux Arsénobenzènes, c'est-à-dire aux médicaments destinés à la lutte contre les affections à protozoaires ou à spirochètes.

Quelle que soit leur nature, les composés arsenicaux ne sont actifs que dans leur forme trivalente. Il semble donc que dans l'organisme, l'Arsenic pentavalent soit automatiquement réduit en sa forme trivalente, ce qui explique l'efficacité des combinaisons organiques à haute valence.

Le but de ce travail étant d'exposer un cas d'intolérance à la liqueur de Fowler, nous rappellerons brièvement les principales actions pharmacologiques des composés minéraux — ou qui agissent comme tels — sans nous étendre davantage sur les arsenicaux organiques.

Actions pharmacologiques des Arsenicaux inorganiques

Actions générales :

L'arsenic est un poison protoplasmique général, ce qui explique la variété des réactions systématiques qu'il provoque. Le mécanisme de base, par lequel l'Arsenic détruit les cellules, a fait l'objet de nombreuses recherches. Il en résulte que cet élément ne précipite pas activement les protéines ; son action n'est donc pas semblable à celle d'un poison comme le Mercure. Lorsque l'Arsenic atteint une cellule à une concentration efficace, il se met à agir avec une extrême lenteur ; aussi existe-t-il un intervalle de temps appréciable entre le moment du contact et la première évidence de l'effet toxique. De la lenteur du processus, on a conclu que l'Arsenic agissait sur les mécanismes d'oxydation cellulaires. Selon Rosenthal et Voegtlin³¹, cet effet serait probablement dû à une réaction chimique entre les composés arsenicaux et des radicaux sulphydrils (SH) appartenant à la cellule. Mayer et ses collaborateurs ont en outre démontré que les arsenicaux inhibaient aussi les enzymes cellulaires, telles que la nucléase et la phosphatase²⁵. L'Arsenic, enfin, a comme troisième action majeure d'empêcher la division cellulaire ; en effet, les travaux de Dustin ont montré que le Cacodylate de Sodium, par exemple, arrêtait les mitoses et produisait des anomalies nucléaires¹¹.

Actions locales :

L'Arsenic inorganique ne précipite que très faiblement les protéines. Sur les tissus morts, il ne provoque aucun effet chimique ; mais il irrite les tissus vivants(ce qui peut conduire à la nécrose locale. Cette action est plus prononcée au niveau de tissus qui prolifèrent rapidement, tels les tissus cancéreux notamment. Cette constatation confirmerait l'hypothèse de Rosenthal et Vœgtlin qui est exposée plus haut. Mais l'action locale de l'Arsenic reste trop superficielle pour que ses applications cliniques — pommades anticancéreuses, par exemple, — remportent un succès appréciable.

Action sur les vaisseaux sanguins :

Une des actions les plus prononcées de l'Arsenic intéresse le système circulatoire ; son importance est d'ordre purement toxicologique, car elle n'entraîne aucune indication thérapeutique directe. En effet, l'Arsenic est un puissant poison des vaisseaux capillaires, lesquels, sous l'effet de larges doses, se dilatent à un degré extrême et perdent leur imperméabilité aux protéines, laissant fuir le plasma hors du système circulatoire : ainsi est réalisée une des conditions du collapsus cardiovasculaire.

Cette action vasodilatatrice favorise au niveau de la peau, les processus nutritionnels. Mais l'usage prolongé de l'Arsenic peut conduire, en fin de compte, à une prolifération anormale de l'épithélium.

Au niveau du système digestif, l'action de l'Arsenic se marque également à l'échelon des capillaires. Ceux-ci sont particulièrement sensibles et se dilatent beaucoup plus facilement que les autres vaisseaux de l'organisme. Cependant, en employant des doses faibles, on obtient une vasodilation modérée, dont les conséquences peuvent être favorables. Selon Goodman et Gilman¹⁹, ces légères modifications circulatoires mésentériques permettent une augmentation de la sécrétion, de l'absorption et du péristaltisme intestinaux. C'est ce qui explique l'utilisation de l'Arsenic comme médication « tonique » et stimulante de l'appétit. Mais avec les fortes doses, la dilatation capillaire est extrême, il y a exsudation de plasma, hyperpéristaltisme intense, hémorragie et, comme résultante, les coliques avec diarrhées classiques de l'intoxication arsenicale aiguë.

C'est encore l'effet capillaire qui explique l'action de l'Arsenic sur les reins. Elle se manifeste aussi bien au niveau des tubes que des glomérules. Le processus est toujours pareil : dilatation extrême et extravasation plasmatique. Dans ce cas, l'aboutissement est une

dégénérescence et une nécrose des cellules tubulaires, qui peut atteindre les degrés les plus variés. Bien entendu, dans l'intoxication arsenicale chronique, il y a aussi atteinte cellulaire directe, basée sur les processus que nous avons exposés dans le paragraphes précédent.

Action sur le tissu sanguin :

L'Arsenic affecte la fonction de la moëlle osseuse et altère la formule sanguine par un mécanisme d'action qui demeure encore partiellement obscur.

Il y a tout d'abord l'augmentation de la vascularisation médullaire qui n'est qu'un à-côté de l'action vasculaire générale de cet élément ¹⁹. Ses conséquences sont un accroissement du nombre des globules rouges immatures et, si l'individu est normal et que les doses rouges immatures et, si l'individu est normal et que les doses d'Arsenic sont modestes, il peut en résulter une élévation du nombre des hématies circulantes. D'où l'emploi de l'Arsenic dans certaines anémies. Mais il est très difficile de ne pas atteindre la dose toxique, aussi est-il préférable d'avoir recours aux thérapeutiques anti-anémiques modernes, bien plus efficaces d'ailleurs que les composés arsenicaux inorganiques.

Administré en larges doses, l'Arsenic provoquera au contraire une diminution de la série rouge et des leucocytes, ainsi que des modifications morphologiques. L'action antileucocytaire permet de placer cet élément — principalement sous la forme d'arséniate de potassium — parmi les traitements antileucémiques. Il s'agit dans ce cas de mécanismes nucléaires, qui aboutissent à un arrêt des processus mitotiques et fermentatifs. Bastrur — Nadsen a joliment démontré que sur des cultures tissulaires, l'arséniate de potassium supprimait les mitoses des cellules qui ne sont pas en train de se diviser et provoquait l'arrêt de la mitose en métaphase dans les cellules en pleine diviison. Cette dépression de l'activité nucléaire n'est que temporaire, mais la durée de l'action antimitotique augmente proportionnellement à la concentration en arseniate de potassium ⁶.

Action sur le foie :

L'Arsenic inorganique, et particulièrement sous la forme de liqueur de Fowler ¹⁸, provoque, par inhibition de la scission fermentative des graisses, une dégénérescence graisseuse du foie. On peut trouver également cette dégénérescence au niveau du myocarde.

Actions diverses :

Nous ne nous étendrons pas en détail sur les effets de l'Arsenic au niveau de tous les systèmes de l'organisme. On retrouve presque toujours la même loi : actions « favorables » à petites doses, néfastes à une plus forte posologie. C'est ainsi que les doses faibles diminuent le métabolisme basal et sont eutrophiques pour l'os, tandis que les fortes font l'effet contraire.

Citons encore l'action bien connue sur le système nerveux périphérique, qui aboutit à la polynévrite arsenicale, pouvant aller jusqu'à la dégénérescence complète des nerfs.

Etude clinique

Nous venons de voir que l'Arsenic inorganique semble avoir des effets favorables, généralement par actions vasculaires, quand il est donné à petites doses. On l'a beaucoup prescrit comme tonique général et anti-anémique. Mais il s'agit de thérapeutiques dangereuses, car, d'une part, la tolérance à l'Arsenic est sujette à d'importantes variations individuelles, et d'autre part, il est extrêmement difficile de se rendre compte du moment où l'on atteint les doses toxiques. Bien plus, selon certains auteurs ¹⁹, l'action dite tonique de l'Arsenic ne serait en fait que la première manifestation des effets toxiques. Si l'on ajoute à ces considérations que l'Arsenic possède en outre une action cumulative, en se déposant peu à peu dans le foie, la rate, les reins et les intestins, on se rend compte du caractère trompeur des effets soit-disant bienfaisants provoqués par un tel traitement. Par contre, si l'on recherche uniquement l'action toxique de cet élément on peut lui trouver quelques applications cliniques, dont l'exemple classique est la leucémie lymphoïde chronique.

L'Intoxication arsenicale :

Elle se traduit, selon les doses ingérées, par des tableaux cliniques variés ³ :

l'absorption de fortes quantités d'Arsenic inorganique, telle qu'on la rencontre dans les empoisonnements criminels, accidentels — généralement chez les enfants — ou les tentatives de suicide, provoque un tableau d'intoxication aiguë, qui se caractérise toujours par des phénomènes digestifs, nerveux et cardio-vasculaires. Les premiers

symptômes sont les classiques douleurs abdominales, qui s'accompagnent de diarrhées et de vomissements : puis apparaissent des manifestations nerveuses (faiblesse, tremblements, crampes musculaires, voire crises épileptiformes) et vasculaire (collapsus). Le malade développe alors de la fièvre, avec soif intense et oligurie. La mort survient en paralysie généralisée et coma par dégénérescence graisseuse multiple, à prédominance hépatique. Si les mesures thérapeutiques sont prises à temps (surtout BAL), le malade guérit de son intoxication, tout en conservant une asthénie prolongée et des séquelles digestives et neurologiques.

Quand l'intoxication est lente, par prise ou exposition prolongée à des faibles doses d'Arsenic, telle qu'on la rencontre dans les cures mal conduites ou dans l'arsenicisme professionnel, le tableau clinique est différent, il se développe sournoisement. Souvent, en cas d'empoisonnement chronique à l'Arsenic, il faut y penser pour en faire le diagnostic, tant il peut simuler toutes sortes d'affections. Les symptômes sont en général : baisse de l'appétit, jusqu'à l'anorexie, dyspepsie chronique avec douleurs abdominales sourdes et diffuses, catarrhe des voies respiratoires supérieures, hyperkératose, mélanodermie arsenicale typique, troubles nerveux où domine la polyneuropathie ; l'affection évolue ainsi progressivement vers la mort, si elle n'est pas diagnostiquée à temps.

Ces intoxications arsenicales surviennent généralement, en-dehors des causes professionnelles et criminelles, lors des traitements abusifs à la liqueur de Fowler ou au Cacodylate de Sodium.

Les Manifestations d'allergie ou d'intolérance à l'Arsenic :

En-dehors des intoxications, bien connues depuis longtemps et qui sont le reflet fidèle des actions pharmacologiques de l'Arsenic, il existe toute une série de réactions imprévisibles à cet élément.

Elles peuvent survenir à la suite d'absorption de doses minimales, surtout si l'organisme a été sensibilisé au préalable par un premier traitement arsenical. Ces réactions, fort rares dans les traitements à l'Arsenic minéral, s'observent assez fréquemment avec les composés organiques, qui sont eux-même beaucoup moins toxiques, ainsi que nous l'avons vu plus haut³. Dans ce cas, il n'y a aucune relation entre la dose totale d'Arsenic et l'apparition des manifestations allergiques ou d'intolérance. On quitte la pharmacologie quantitative

pour entrer dans le domaine complexe de l'immunologie, de l'hypersensibilité ou de la tolérance individuelle aux médicaments.

Selon Albahary²⁻³, et Alexander⁴, on peut observer, au cours du traitement arsenical, des manifestations cutanées (érythrodermie), hépatiques (hépatite ictérique), rénales (néphropathie albuminurique ou hématurique), neuro-sensorielles ou hématologiques (hypo ou agranulocytose, purpura hémorragique, anémie aplastique ou atteinte globale de la moëlle osseuse), sans compter la classique crise nitritoïde, dont la pathogénie est mixte et encore obscure (hypersensibilisation et vasoplégie par effet toxique). En-dehors de ces réactions majeures, on peut rencontrer communément : des manifestations muqueuses (angine, stomatite, rhinite, conjonctivite), des arthralgie, des poussées d'adénopathies avec fièvre, voire même une myopie passagère.

Si, comme nous l'avons signalé plus haut, toutes ces réactions particulières surviennent presque exclusivement lors de traitements aux arsenicaux organiques, elles peuvent se voir occasionnellement avec les composés minéraux, surtout si l'organisme a été préalablement sensibilisé à l'Arsenic. Cependant, en ce qui concerne l'agranulocytose comme complication d'un traitement à l'Arsenic inorganique, et notamment à la liqueur de Fowler — qui fait l'objet particulier de notre travail —, la littérature est extrêmement pauvre. De tels cas sont cités en passant par J. Jadasshon²¹ et par Heilmeyer²⁰. Ce dernier signale quelques cas personnels, sans donner de détails. C'est pour cette raison qu'il nous a paru intéressant d'exposer l'observation qui sa suivre. Mais auparavant, il nous faut encore passer brièvement en revue les indications des divers composés arsenicaux.

Indications cliniques de l'Arsénothérapie :

Nous ne dirons rien des indications des Arséno-benzènes, ce qui nous porterait trop loin et nous ferait sortir du cadre de notre travail. Quant aux composés inorganiques, leurs indications sont — répétons-le — devenues extrêmement rares. On n'emploie plus guère que la liqueur de Fowler, le Cacodylate de Sodium (composé organique, mais agissant en libérant de l'Arsenic sous forme minérale) et quelques sels arsenicaux de formule variable, qui entrent dans la composition de divers toniques, généralement associés à la Strychnine, aux phosphates et aux vitamines. D'après ce que nous venons

de voir, il serait bon de rayer de l'arsenal thérapeutique les fortifiants à base d'Arsenic, puisque leur action « tonique » n'est en réalité que le premier stade de l'intoxication¹⁹. Cette remarque est naturellement valable pour le Cacodylate, qu'on prescrit également comme anti-anémique, fortifiant, ou pour stimuler l'appétit.

Reste la liqueur de Fowler, dont les indications sont particulières, bien qu'on l'emploie parfois dans le même but que les composés sus-cités.

La liqueur de Fowler, appelée aussi *Liquor arsenicalis*, est un soluté d'arséniate de K à 1 % en solution alcoolique ; son nom vient du Dr Fowler, médecin britannique, qui, au début du 19^{me} siècle, introduisit une solution de tri-oxyde d'Arsenic comme remède populaire de l'époque²⁰.

Les principales indications de la liqueur de Fowler qui subsistent, relèvent de ses effets toxiques et plus particulièrement de son action anti-mitotique. La plus connue de ces indications est la Leucémie^{16,19}, principalement dans sa forme lymphoïde chronique. Forkner l'a aussi préconisée dans la leucose myéloïde chronique^{14,15}. Mais actuellement, la radiothérapie et les nouveaux anti-mitotiques ont montré leur incontestable supériorité sur la liqueur de Fowler, dans toutes sortes d'hémopathies.

Les autres indications de cette thérapeutique sont plutôt réservées aux affections dermatologiques, telles que le psoriasis, le lichen plan, le pemphigus, ou la maladie de Dühring-Brocq. L'Arsenic, bien que donné par voie générale, agit donc dans ces cas, comme inhibiteur de la prolifération cellulaire cutanée. Mais dans le domaine dermatologique, comme en hématologie, la liqueur de Fowler, trop fréquemment responsable d'intoxications chroniques sévères¹⁸, est de moins en moins employée : on la remplace avantageusement par divers médicaments, notamment la Cortisone.

En cas de traitement par l'Arsenic inorganique, Albahary recommande de prendre les mesures prophylactiques suivantes : ne jamais entreprendre cette thérapeutique chez des malades atteints d'altérations sanguines, hépatiques, ou rénales, se méfier de l'alcoolisme et de la diathèse neuro-arthritique, qui constituent un terrain électif pour les accidents de sensibilisation : il faut se méfier également des malades ayant déjà reçu une cure arsenicale antérieure, et savoir que dans les manifestations d'intolérance, contrairement à ce qui se passe pour l'intoxication, le seuil est individuel et indéfinissable.

OBSERVATION PERSONNELLE

Un homme, parvenu à l'âge de 76 ans, sans avoir jamais souffert d'une maladie sérieuse, entre le 30 novembre 1953 à l'hôpital pour une dermatie exzémateuse. A part une certaine pléthore et son affection cutanée, il est en parfaite santé. Nous notons, dans ses antécédents, qu'il ne fume pas, n'a jamais fait de consommation exagérée d'alcool ni eu recours à des substances toxiques, tels que somnifères, excitants, ou autres. Tout au plus pouvons-nous relever que, dans son adolescence, il a fait une brève cure de fortifiants à base d'Arsenic. Cette constatation anodine aura son importance, comme nous le verrons par la suite. Rien, dans son ancienne profession — il est horloger à la retraite —, ne permet de soupçonner une intoxication professionnelle quelconque.

Le diagnostic posé à son admission, fut celui d'eczéma pyodermisé. Mais, par la suite, l'apparition de lésions bulleuses aux membres inférieurs amène les spécialistes à réviser leur premier jugement et ils concluent alors à une maladie de Dühring-Brocq. A cette époque, l'état général du malade est toujours aussi bon et, au point de vue sanguin notamment, nous relevons les valeurs suivantes : Hématies 5.100.000 par mm^3 , leucocytes 10.200, avec une répartition normale, hormis une certaine éosinophilie de 6,5, classique de cette affection cutanée. Outre les traitements locaux banaux, le malade est alors soumis à une cure d'Haptocil, dont il reçoit 2 grammes par jour.

Après 10 jours de ce traitement, il ne se manifeste aucun changement local ou général ; il est important d'insister sur l'absence totale de modification sanguine sous l'influence du sulfamidé.

On décide, devant cet échec, d'entreprendre une thérapeutique hormonale et, dès le 6 janvier 1954, le malade reçoit de la Cortisone. Cette dernière s'avère nettement efficace, pour autant qu'on se tienne à des doses de 125 mgr. et plus. Le 27 janvier, tout en maintenant la Cortisone, on commence une cure à la liqueur de Fowler, qui est classiquement administrée à des doses croissantes, en débutant avec 3 fois 5 gouttes par jour. A ce moment, l'état du malade

est toujours excellent, sa leucocytose se chiffre à 9600, dont 0,5 % d'éosinophiles et son poids reste stationnaire (73,5 kg. contre 73,1 à l'admission).

Tandis que chaque jour, on augmente la dose d'Arsenic, on diminue celle de la Cortisone de façon progressivement décroissante. Pendant toute cette période, la rémission de l'affection cutanée de maintient, mais on assiste alors au développement de complications, qui sont d'ordre hématologique d'une part et myocardique de l'autre.

Complications sanguines :

C'est au quatorzième jour de la thérapeutique arsenicale, alors que le malade recevait quotidiennement 75 mg. de Cortisone et 3 fois 16 gouttes, de liqueur de Fowler, qu'un contrôle sanguin montre une baisse brutale de la leucocytose à 4200 par mm³, la répartition restant encore pratiquement normale.

Trois jours plus tard, les globules blancs ne sont plus qu'à 2400, dont 39 % de polynucléaires seulement ; les éosinophiles remontent à 6,5 %.

Le traitement arsenical est alors interrompu et la dose de Cortisone, qui avait été abaissée jusqu'à 50 mg par jour est doublée. Néanmoins, le nombre de leucocytes continue à diminuer rapidement, pour atteindre le 16 février, soit trois semaines après la première prise de liqueur de Fowler, un minimum de 525 mm³, avec neutropénie à 12 % et éosinophilie de 10 à 11 %. Les globules rouges (4.500.000 par mm³) ne sont pas touchés, mais les plaquettes sont abaissées à 86.000 par mm³. Les autres éléments de la crase sanguine sont inaltérés. Un contrôle de la moëlle osseuse montre, à ce moment-là, un important appauvrissement : la série blanche est presque inexistante. — on ne décèle que de rares lymphocytes et quelques éosinophiles —, tandis que la série rouge est le siège d'une érythroblastose relative, avec de nombreuses atypies, et que les mégacaryocytes ne paraissent pas atteints. Le tableau suivant expose, mieux que tout commentaire, l'évolution de la leucocytose de notre malade au cours des diverses étapes de son traitement :

TABLEAU I

ours	Traitements	Poids Kg.	Leuco- cytes n/mm ³	Polynu- cléaires /mm ³	Neutro- philes %		Eosino- philes %
					segm.	non- segm.	
11.53	(Admission) : 0	—	9.400	7.100	67,5	7	2
12.53	Haptocil 2 gr/j.	—	10.200	7.400	46	10	6,5
1.54	» »	73,1	12.150	8.640	67,5	3,5	0,5
1.54	Cortisone	—	—	—	—	—	—
1.54	Cortisone + Fowler	73,5	9.600	5.800	63,5	1,5	0,5
1.54	» »	—	8.900	7.100	73	4,5	2
2.54	» »	77,5	4.200	2.700	50,5	7	6
2.54	» »	79,8	2.400	960	27,5	5	6,5
2.54	» + ACTH	81	570	131	6	4	11
	+ Transfusions...						
2.54	» »	81,8	525	120	2	10	10
2.54	» »	—	650	188	2	14	11
2.54	» »	80	750	248	8	17	6
2.54	» »	—	950	333	7	18	8
2.54	» »	76,5	1.050	336	7	19	4
2.54	» »	—	3.550	1.280	9	17,5	3
2.54	» »	73,8	4.900	1.690	12,5	19,5	1
2.54	» —	72,2	6.300	2.580	20	19,5	1,5
3.54	— ACTH	—	7.300	3.830	32	18	2

Au moment de l'acmé de la leuco-granulo-pénie, qui a frisé l'agranulocytose, l'état du malade se caractérisait par une grande asthénie et des signes d'insuffisance cardiaque grave, que nous analyserons plus loin. Mais, il est important de le relever, on ne constatait ni exanthème ou énanthème, ni lésions muqueuses, ni élévation de température. Cependant, l'absence de fièvre n'est pas certaine, car elle peut très bien avoir été masquée par le traitement cortisonique. D'ailleurs, le 16 février, du fait d'un transfert de service, le malade n'a pas reçu sa Cortisone habituelle et, le soir, on relevait une température de 38,6 degrés centigrades.

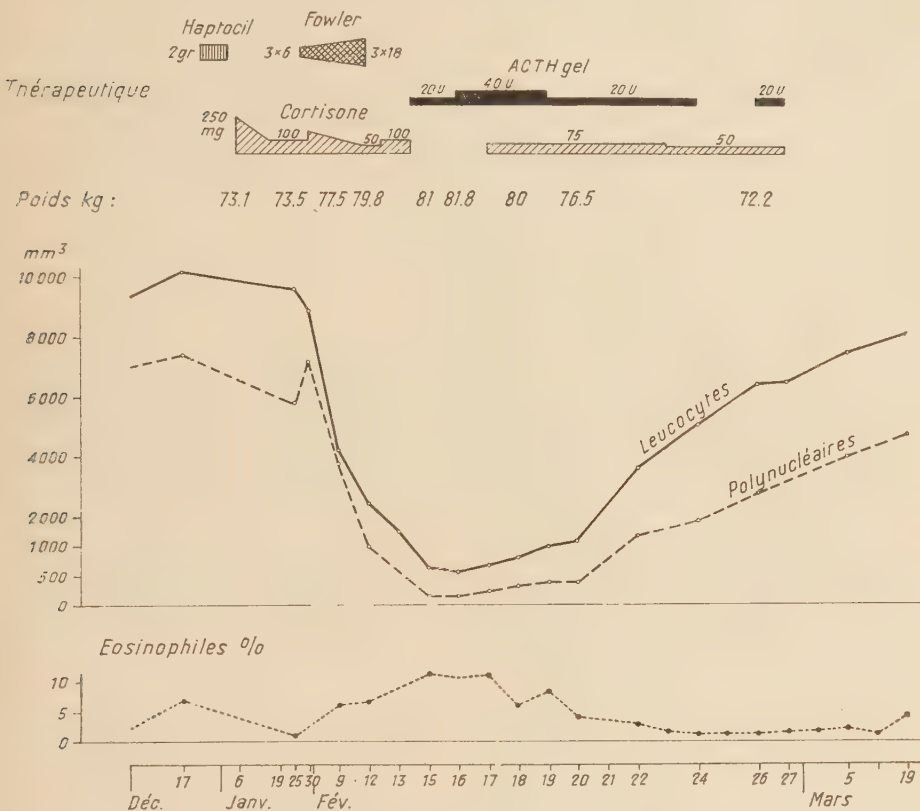
Devant cette leucopénie progressive et inquiétante, nous ne nous sommes pas contentés de doubler la dose de Cortisone, laquelle a du reste été ramenée rapidement à 75 mgr/24 heures, mais nous y avons adjoint de l'ACTH (20 U.I. par jour), qui est censée se montrer plus efficace en cas d'affection hématologique, des transfusions de sang, des extraits hépatiques et de la vitamine B₁₂, sans compter la pénicilline pour prévenir les complications infectieuses.

Sous l'effet de cette thérapeutique polyvalente, l'évolution a été favorable : il n'est apparu aucune complication inhérente à la leucogranulopénie, l'état général, peu altéré d'ailleurs, est redevenu excellent, le chiffre des leucocytes et des polynucléaires neutrophiles revint peu à peu aux valeurs antérieures, tandis que l'éosinophilie disparut. Nous voyons, sur le tableau exposé plus haut, que le 26 février, soit 2 semaines après l'arrêt de l'Arsenic et 10 jours après l'acmé de l'affection sanguine, les contrôles hématologiques donnent des résultats pratiquement normaux. Les thrombocytes sont remontés à une valeur de 140.000 par mm³. Le médullogramme montrait, d'autre part, une normalisation de l'érythroblastose et la réapparition de la série blanche avec prédominance de formes jeunes, quoiqu'encore bien apauvrie et altérée. Le 27, la Cortisone a été interrompue et, après une relance surrénalienne à l'ACTH, le malade a pu quitter l'hôpital, libéré de toute thérapeutique et complètement guéri, tant de son affection cutanée que des diverses complications consécutives aux traitements appliqués.

Des contrôles ultérieurs ont été pratiqués ambulatoirement : ils ont montré que l'état sanguin et général du malade se maintenait tout à fait normal. Une légère récurrence de son affection cutanée a nécessité par la suite une nouvelle cure de Cortisone. Nous l'avons encore revu incidemment en 1955 et il nous a déclaré de porter parfaitement bien.

Figure I

Evolution des leucocytes et du poids.



Complications myocardiques :

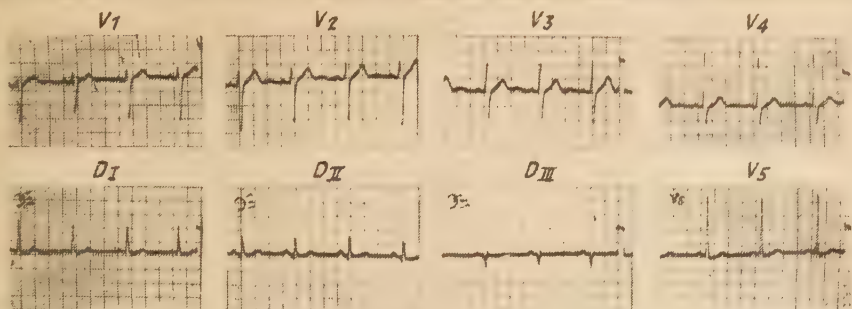
En même temps que se sont développés les accidents sanguins, sont apparues des complications cardio-vasculaires, que pour la clarté du texte, nous avons préféré exposer séparément. Il suffit de reprendre le tableau de la page 16 pour voir que le poids du malade, parfaitement stationnaire pendant les deux premières étapes du traitement — Haptacil et Cortisone —, s'est assez brusquement élevé de plus de huit kilos au cours de la cure arsenicale : il passa exactement de 73,3 à un maximum de 81,8 kg. en 21 jours, ce maximum correspondant à la valeur leucocytaire la plus basse que nous ayons constatée (525 globules blancs par mm³).

Nous ne voulons pas nous étendre sur les détails de l'évolution de la décompensation cardiaque sous arsénothérapie. Examinons seulement l'état du malade au moment de l'acmé de cette complication. Le 16 février donc, nous trouvons un patient dyspnéique, tant au repos qu'à l'effort, notablement cyanosé, oligurique et présentant l'augmentation de poids sus-citée de 8,5 kg. Il n'y a pas d'œdèmes proprement dits, mais les veines sont turgescents, la peau est infiltrée dans les parties déclives et l'on constate la présence d'une ascite avec hépatomégalie d'apparition très récente, sans altération des fonctions hépatiques. La TA reste stationnaire (140/80 mm de Hg). L'auscultation cardiaque met en évidence un galop protodiastolique à la pointe et, à l'examen pulmonaire, on constate de la stase aux bases. L'image radiologique du cœur montre l'apparition d'une dilatation globale, d'un degré moyen. L'électrocardiogramme, enfin, apporte la confirmation de l'atteinte myocardique, par la présence d'altérations importantes de la phase de repolarisation, qui n'existaient pas sur le tracé du 25 janvier, fait deux jours avant le début du traitement arsenical : les ondes T se sont négativées dans toutes les dérivations, offrant l'image d'une ischémie myocardique généralisée. On relève également une certaine diminution du voltage dans les dérivations standards. (cf. figure 2.)

Evolution du tracé électrocardiographique

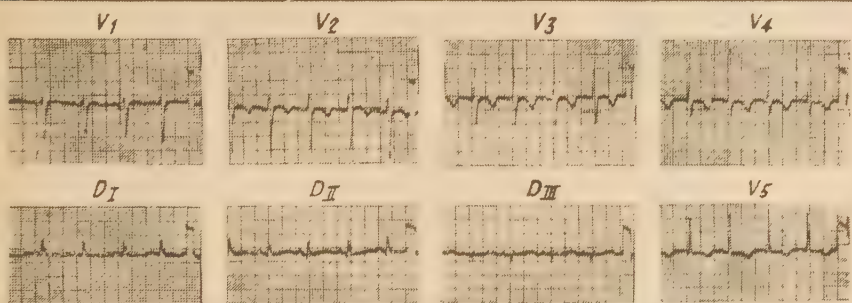
Sous l'effet des tonicardiaques, des diurétiques et naturellement de la Cortisone et autres thérapeutiques citées plus haut, la complication myocardique a évolué favorablement, de façon parallèle à l'affection sanguine : le galop disparaît rapidement, la diurèse reprend, abondante, et le poids revient en dix jours à sa valeur antérieure ; l'ascite se résorbe, le cœur diminue de volume et, ainsi que nous pouvons le voir sur la figure ci-dessus, le tracé électrocardiographique redevient normal. Quand le malade quitte l'hôpital, il ne présente normal. Quand le malade quitte l'hôpital, il ne présente plus trace d'insuffisance cardiaque. Lors d'un second séjour hospitalier, deux mois plus tard, pour récurrence de la maladie de Dühring-Brocq, des contrôles ont montré qu'il ne restait plus trace d'altérations sanguines ou cardiaques.

Avant de commenter ces complications apparues sous arsénothérapie, nous devons insister sur le fait que, dès le début du traitement cortisonique, doni bien avant l'administration de liqueur de Fowler, le malade a été mis au régime sans sel, régime que, bien



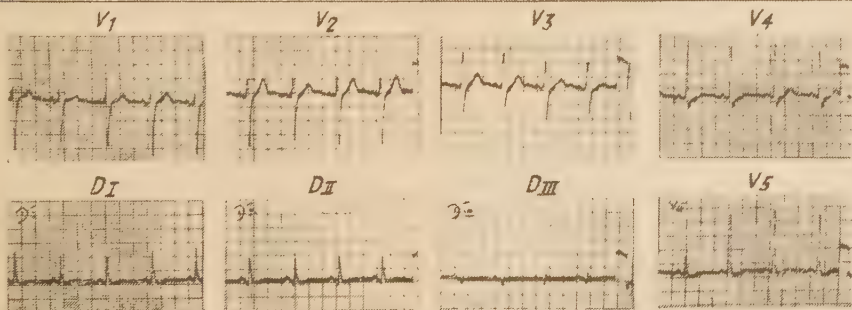
26.I.54 : A la veille du traitement arsenical
Après 3025 mg Cortisone

Leucos: 9600 mm³
Neutros: 65%



15.II.54 : 3 j. après la fin du trait. arsenical (0.16 gr) Leucos: 570 mm³
Après 5175 mg Cortisone

Neutros: 10%



26.II.54 : 14 j. après l'arrêt de l'arsenic
Après 5850 mg Cortisone

Leucos: 6300 mm³
Neutros: 40%

Figure 2

entendu, nous avons perpétué jusqu'à guérison de l'insuffisance cardiaque.

Commentaires :

Devant l'apparition simultanée de complications sanguines et cardiaques, ayant évolué parallèlement et se montrant toutes deux si complètement et facilement réversibles, on est en droit de penser qu'elles sont liées à une même cause et à une pathogénie semblable. Donc, avant d'entrer dans une discussion générale, il nous semble bon de relever certains points particuliers, qui sont communs aux deux affections.

Nous remarquons tout d'abord que ces accidents sont survenus après l'introduction de la cure arsenicale. En effet, aucun des autres médicaments prescrits à notre malade ne peut être mis en cause. On aurait pu à la rigueur penser à l'Haptocil, mais les contrôles sanguin, électrocardiographique et pondéral, qui furent pratiqués après l'administration de ce sulfamidé, montrent clairement que celui-ci n'avait provoqué aucune complication.

La Cortisone, qui naturellement ne peut être en aucun cas tenue pour responsable de la leuco-granulopénie, aurait pu causer la décompensation cardiaque. Mais il ne faut pas oublier que nous avons pris la précaution de prescrire, dès le début du traitement hormonal, un régime sans sel. D'ailleurs, il suffit de constater que le poids est resté stationnaire pendant les trois semaines d'administration cortisonique qui ont précédé l'introduction de la liqueur de Fowler, pour exclure la Cortisone comme cause de la décompensation cardiaque. Enfin, les constatations électrocardiographiques ne peuvent pas davantage relever d'un effet cortisonique, tant par leur allure que par leur moment d'apparition.

Par ailleurs, l'anamnèse et l'examen de notre malade ont permis d'exclure une hypertension artérielle décompensée ou un vice valvulaire : de même l'évolution clinique et électro-cardiographique ne plaide pas en faveur d'une infarctus du myocarde, d'une embolie pulmonaire ou d'une péricardite.

Relevons en outre, au point de vue hématologique, que l'éosinophilie, constatée à l'admission du patient et inhérente à l'affection cutanée dont il souffrait, qui avait totalement disparu sous l'effet de la Cortisone, s'est notablement accentuée lors de l'apparition des complications sanguines et cardiaques.

Il est donc indéniable que seul l'Arsenic, administré sous forme de liqueur de Fowler, a pu les provoquer, par un mécanisme d'action que nous allons discuter.

DISCUSSION

Pendant longtemps, l'agranulocytose fut considérée comme une maladie primaire de la moëlle osseuse, consécutive à une intoxication, au sens pharmacologique du terme.

Or, s'il ne fait aucun doute que des agents physiques ou chimiques, tels que rayons X, Radium, Benzol ou Uréthane par exemple, provoquent une atteinte primaire de la moëlle osseuse, par effet toxique direct, il existe de nombreux cas où le brusque effondrement des granulocytes, en regard de la quantité minime de substance administrée et en présence de l'intégrité presque complète des séries rouge et mégacariocytaire, fait difficilement admettre la myélotoxicose pure^{9,29}.

Actuellement, d'incontestables progrès ont été faits dans le domaine de l'immuno-hématologie, qui nous permettent de mieux distinguer les deux sortes d'agranulocytose : celle que l'on pourrait qualifier de « chronique », liée à une cause purement toxique ou dégénérative (processus d'envahissement de la moëlle osseuse), et l'agranulocytose « aiguë », provoquée par des réactions immunologiques variées.

Les auteurs américains Madison et Squier furent les premiers à démontrer, en 1934, que l'agranulocytose primaire était l'expression d'une hypersensibilité médicamenteuse²⁴. A la même époque, Kracke et Parker ont travaillé sur la configuration chimique des substances susceptibles de provoquer une atteinte de la série blanche et ont insisté sur l'importance du noyau benzène²². Cependant, Mieschler indique qu'en 1900 déjà, Mentchnicoff et son élève Besredka avaient, pour la première fois, mis en évidence le pouvoir antigénique spécifique du leucocyte en obtenant un sérum anti-leucocytaire par sensibilisation d'animaux avec des globules blancs d'espèces différentes²⁶. Et, peu de temps après, von Pirquet et Schick signaient la leucopénie du choc anaphylactique. Un peu plus tard encore, d'autres pionniers de l'immunohématologie citent des agranulocytoses allergiques d'origine médicamenteuse, qui ont des caractères communs avec la leucopénie du choc anaphylactique expérimental. Pour cette raison d'ailleurs, ils ont proposé de les désigner du nom d'agranulocytoses anaphylactiques.

Déjà dans le passé, plusieurs auteurs ont considérés la possibilité d'une destruction surtout périphérique des globules blancs, comme un des mécanismes d'agranulocytose médicamenteuse sans atteinte primaire de la moëlle osseuse. Moeschlin signale que Franke, en 1940, a suggéré que la destruction des leucocytes était induite par une leucolysine ; celui-ci décrivit l'augmentation de la lyse des globules blancs après incubation dans un serum de malade atteint d'agranulocytose ²⁹. Par la suite, des auteurs italiens, Oliva, Fubretta et Nimi, ont prétendu qu'ils étaient capables de démontrer l'effet leucopéniant de sera humains provenant de malades agranulocytiques, en injectant les-dits sera à des animaux.

Des Français, parmi lesquels Albahary ², employèrent le terme d'agranulocytose réactionnelle. En étudiant les manifestations cytopéniques des sulfamidés, Tzanck, en 1947, proposa la division schématique suivante :

- a) accidents sanguins réellement toxiques, parmi lesquels les agranulocytoses dues à des doses excessives et ayant à priori une issue fâcheuse ; ces cas sont très rares, dépendant d'une erreur thérapeutique ;
- b) manifestations brutales, survenant chez un malade n'ayant jamais reçu de drogue auparavant ; ces accidents se produisent généralement vers le douzième jour du traitement, ils ont un caractère fluxionnaire, dramatique, mais sont réversibles ; ils correspondent simplement à un domaine particulier de l'ensemble des troubles vasomoteurs qui peuvent survenir en cours de chimiothérapie, témoignant d'un terrain spécialement enclin à la sensibilisation ;
- c) groupe qui réunit la majeure partie des agranulocytoses et des pancytopénies, où le processus de sensibilisation antérieure semble ne pas faire de doute ; ce type d'accidents survient principalement chez des sujets soumis à des cures répétées ³³.

Ainsi donc, la possibilité de reproduire une agranulocytose avec une dose infime d'un médicament qui, dans la majorité des cas, est parfaitement toléré à une posologie bien supérieure, conduit à l'idée que la plupart de ces accidents pouvaient s'expliquer par l'allergie.

Dans ses récents travaux sur le mécanisme du purpura thrombocytopénique au Sedormid, Ackroyd indique les méthodes à employer pour établir la réalité d'une cytopénie par allergie médicamenteuse ¹. En 1952, Moeschlin et Wagner avaient d'ailleurs exposé un test précis pour mettre en évidence la propriété anti-leucocytaire

du serum d'un sujet sensible au pyramidon²⁷. Les expériences de ces auteurs furent confirmées par Dausset et ses collaborateurs¹⁰.

Il résulte de ces divers travaux que certaines formes d'Agranulocytose sont dues à une agglutination, conduisant à la destruction périphérique massive des leucocytes et, secondairement, à un épuisement de la granulopoïèse médullaire. On peut donc, selon Moeschlin²⁸, les mettre en parallèle avec d'autres immunocytopénies, telles que certaines anémies hémolytiques acquises et thrombocytopénies par agglutination. La moëlle, dans les immunoleucopénies, réagit au début par une hyperactivité compensatrice : augmentation des metamyélocytes et myélocytes mûrs, d'où déviation vers la droite de la formule d'Arneth. Mais si la persistance de la destruction périphérique provoque une sollicitation médullaire exagérée, conduisant finalement à la disparition de toutes les formes mûres, il ne persiste alors qu'une moëlle plus ou moins monomorphe, composée principalement de cellules immatures, à savoir de promyélocytes et de myéloblastes : il y a déviation à gauche. Dans les formes graves, on passe dans un stade encore plus avancé : les cellules souches immatures disparaissent à leur tour et il ne subsiste qu'une moëlle réticulaire. Cependant, même dans les cas les plus sévères, on peut retrouver quelques myélocytes éosinophiles. Et, ce qui infirme une atteinte primaire (toxique) de la moëlle osseuse, c'est l'absence de signes de destruction cellulaire. Il faut encore ajouter que les cellules réticulaires plasmatiques sont très fréquemment augmentées, ce qui témoigne des processus infectieux qui viennent presque toujours compliquer l'agranulocytose.

Se basant sur les progrès récents, accomplis dans le domaine de la pathogénèse des agranulocytoses et des leuco-granulopénies, Moeschlin propose la classification générale suivante :

- 1) Agranulocytoses par destruction augmentée des leucocytes à la périphérie (Immuno-agranulocytoses, immuno-leucopénies), qui sont dues à :
 - a) Agglutinines leucocytaires d'origines médicamenteuses (les principaux médicaments responsables étant le Pyramidon, les Sulfamidés, la Butazolidine, l'Or, etc...)
 - b) Agglutinines leucocytaires d'origine infectieuse ou inflammatoire (pneumonies à virus, mononucléose infectieuse, lupus érythémateux disséminé, syndrome de Felty...)
 - c) Certaines paraprotéines de la série des globulines (dans le plasmocytome par exemple).

d) Agglutinines d'origine inconnue.

2) Agranulocytose, voire même pancytopénie par atteinte primaire de la moëlle osseuse, dont les causes sont :

a) Physiques (Radiations) ;

b) Chimiques (Toxiques divers).

3) Oblitérations médullaires : ostéosclérose, osteomyélofibrose, inflammations, invasion néoplasique.

Si nous rapportons ces données au cas qui fait l'objet de notre travail, il semble, à première vue, qu'on puisse le classer sans autre dans le groupe des immunogranulocytopénies médicamenteuses. En effet, bien que l'Arsenic soit capable d'altérer le tissu hépatopoïétique par une action purement toxique — arrêt de maturation des leucocytes (6-19) —, les doses furent, dans notre cas, trop peu importantes pour avoir une telle action. Celle-ci ne se marque que dans des cures très prolongées et à haute posologie, comme on le prescrit dans la leucémie. Il ne faut pas oublier que la dose toxique minimum est de 0,12 gr par jour, certains sujets pouvant même en supporter impunément 10 fois plus. Or, notre malade n'a reçu en tout que 0,15 gr. d'acide arsénieux, répartis sur 16 jours. Ces considérations éliminent d'elles-mêmes la possibilité d'une intoxication proprement dite.

Mais déjà l'évolution de notre cas, avec la rapidité qui caractérisa, tant l'effondrement que le retour à la normale des granulocytes, cadre bien mieux avec un processus immunologique que toxique. La présence d'une éosinophilie, relativement marquée, si l'on tient compte qu'elle s'est développée sous corticothérapie, vient confirmer la nature allergique de l'affection.

Un point important, qui appuie cette thèse, réside dans la notion d'un traitement arsenical antérieur (cure de fortifiant faite par le

malade dans son enfance). Il pouvait donc exister une sensibilisation préalable, qui est loin de nous étonner en cas de traitement par des composés inorganiques, puis-qu'on connaît, à la suite des travaux de Landsteiner²³, que les substances organiques n'ont pas le monopole des réactions allergiques : des médicaments à structure chimique simple peuvent aussi être antigéniques par combinaison avec des protéines plasmatiques ou altération de ces dernières. Ils agissent alors comme haptènes.

L'étude de la moëlle osseuse de notre malade ne fait qu'affirmer la nature immunologique du processus leuco-granulopénique qu'il a présenté. La ponction pratiquée au moment où les globules blancs étaient les plus abaissés, montre une moëlle extrêmement pauvre du côté de la série leucocytaire, avec conservation des éléments éosinophiles et intégrité quasi-complète des séries rouge et mégacaryocytaires. Ce tableau concorde absolument avec les descriptions de Moeschlin. Si la granulopénie avait été provoquée, dans ce cas, par l'action purement toxique de la liqueur de Fowler, on aurait observé une image d'arrêt de maturation^{6,34} et des signes de destruction cellulaire, signes qui n'existent pas quand l'épuisement médullaire provient d'une cause périphérique^{28,29}.

Les complications cardiaques présentées par notre malade et qui, comme nous l'avons vu plus haut, ne peuvent être attribuées qu'à la liqueur de Fowler, relèvent également d'un processus de sensibilisation. Elles n'ont pas, en effet, les caractères de l'intoxication arsenicale ni de la crise nitritoïde, mais correspondent par contre en tous points au tableau de la myocardite allergique, dont les principaux traits sont :

- Apparition soudaine d'une insuffisance cardiaque globale, en relation certaine avec un médicament, dont la dose administrée a été relativement minime, et en l'absence de toute cause infectieuse ou inflammatoire.
- Evolution en général rapidement favorable dès la suppression de la substance responsable et l'instauration d'un traitement cortisonique.
- Présence simultanée d'une éosinophilie et, très souvent, d'autres manifestations allergiques (cutanées, sanguines ou autres).
- Altérations électrocardiographiques, dont la formule peut être d'une grande variabilité, mais qui sont essentiellement réversibles ; ces altérations, qui ont fait l'objet de nombreuses études expérimentales, parmi lesquelles nous retiendrons celles d'Auer et Robinson⁵,

Bickel et Fabre ⁸, peuvent, dans les cas bénins, n'être que la seule manifestation d'allergie.

Il ne fait donc aucun doute que tous ces critères sont réunis dans le cas qui nous intéresse.

Certes, la preuve absolue en faveur de l'allergie, exigée par Alexander ⁴, serait la reproduction de la granulopénie et des divers troubles qui l'accompagnèrent, par l'administration, après guérison, d'une dose minime et unique de liqueur de Fowler, ou la démonstration d'une réaction cutanée et de teste d'agglutination positifs avec le sérum du malade. Ces épreuves n'ont pas pu être faites, mais nous croyons que l'ensemble des arguments évoqués dans cette discussion suffit pour nous convaincre qu'il s'est bien agi d'une réaction de sensibilisation et non d'une intoxication à l'Arsenic inorganique, même si de tels cas sont extrêmement rares. Il est cependant curieux de constater que toutes ces complications aient pu se développer en présence d'un traitement cartisonique, lequel est cependant réputé pour son action anti-allergique !

RESUME

Au cours d'un traitement par la liqueur de Fowler, un malade atteint d'une maladie de Dühring-Brocq a développé conjointement une leuco-granulopénie importante et une atteinte myocardique sévère.

L'apparition de ces complications après une dose relativement minime d'Arsenic, leurs caractères cliniques et biologiques respectifs, leur prompt réversibilité et la présence d'une éosinophilie d'accompagnement, permettent de les inscrire dans le cadre des manifestations d'hypersensibilité, d'allergie médicamenteuse. Ces dernières donnent des tableaux, tant cardiaque qu'hématologique, bien caractéristiques, tableaux que nous avons passés brièvement en revue, en les opposant au syndrome d'intoxication arsenicale pure.

Bien que les arsenicaux inorganiques provoquent plus volontiers des accidents toxiques, ils peuvent néanmoins, à l'occasion, et surtout en cas de cures répétées, donner lieu à des manifestations d'ordre immunologique. Mais, nous n'avons pas retrouvé dans la littérature la description d'un cas aussi pur et aussi complet que le nôtre.

Il est enfin curieux de constater que la Cortisone n'a pas empêché le développement des accidents allergiques qu'a présentés notre malade.

28. MOESCHLIN S. : *Immunoleucopénies et immunoagranulocytoses*. Rev. d'Hématol. 8, 249. 1953.
29. MOESCHLIN S. : *Immunological agranulocytosis (Clinical aspects)*. Le Sang. 25, 679. 1954.
30. MORTON C. : *The composition of Fowler solution*. Quart. J. Pharm. 6, 1. 1933.
31. ROSENTHAL S.M. et VOEGTLIN C. : *Biological and chemical studies of relationship between arsenic and cristalline glutathion*. J. Pharmacol. & Exper. Thp. 39, 347. 1930.
32. ROSTENBERG A. et WEBSTER J.R. : *Mechanism of cutaneous drug relation, especially to antibiotics*. J.A.M.A. 1954, 221. 1954.
33. TZANCK A. et DREYFUS B. : *Hémopathies réactionnelles*. Rev. Hématol. 2, 37. 1947.
34. WINTHROBE M.M. : *Clinical hematology*. Lea & Febiger ed., Philadelphia, 1951.

BIBLIOGRAPHIE

1. ACKROYD J.F. : *Sedormid purpura : an immunological study of a form of drug hypersensitivity*. Progress in Allergy. 3, 531. 1952.
2. ALBAHARY C. : *La maladie de Schultz, agranulocytose réactionnelle cryptogénétique*. Presse Med. 58, 278. 1950.
3. ALBAHARY C. : *Maladies médicamenteuses*. Ed. Masson. Paris, 1953.
4. ALEXANDER H. : *Reactions with drug therapy*. Ed. Saunders Co. London, 1955.
5. AUER J. et ROBINSON G.C. : *An electrocardiographic study of the anaphylactic rabbit*. J. Exper. Med. 18, 450. 1913.
6. BASTRUR-MADSEN P. : *Action of Nitrogen Mustard, Potassium arsenite and Urethane on living cells in vitro*. Le Sang. 21, 345. 1950.
7. BICKEL G., BARAZZONE J., ENGEL E., FALBRIARD A., GREDER G., RENTCHNICK P. et SECRETAN P. : *Les effets seconds des antibiotiques*. Rev. Med. Suisse Rom. 73, 817, 1953.
8. BICKEL G. et FABRE J. : *Les modifications de l'électrocardiogramme au cours du choc anaphylactique expérimental*. Helvet. Med. Acta. 21, 71. 1954.
9. DAMESHEK W. et COLMES A. : *The effects of drugs in the production of agranulocytosis with particular reference to amytopyrine, sensitivity*. J. Clin. Invest. 15, 85. 1936.
10. DAUSSET J. : *Agranulocytoses et leucopénies immunologiques*. Le Sang. 25, 683. 1954.
11. DUSTIN A.P. : *Contribution à l'étude des poisons caryclastiques sur les tumeurs animales ; action du Cacodylate de Sodium et de la Trypaflavine sur le sarcome greffé, type Croker, de la souris*. Bull. Acad. Roy. Med. de Belgique. 13, 585. 1933.

12. EVANS G. : *Medical treatment*. Ed. Butterworth. London. 1951.
13. FABRE J. : *Les cardiopathies allergiques*. A paraître.
14. FORKNER C.E. et SCOTT T.M. : *Arsenic as therapeutic agent in chronic myelogenous leukemia ; preliminary report*. J.A.M.A. 97, 3. 1931.
15. FORKNER C.E. : *Administration of solution of Potassium Arsenite in treatment of chronic myelogenous leukemia*. Med. Clin. North Am. 15, 1057. 1932.
16. FORKNER C.E. : *Leukemia and allied disorders*. Ed. The Mac Millan Co., New York. 1938.
17. FRANÇOIS P. : *Sur les agranulocytoses médicamenteuses pures*. Le Sang, 26, 920. 1955.
18. FRANKLIN M., BEAN W. et HARDIN R. : *Howler's solution as an etiologic agent in cirrhosis*. Am. J. Med. Sci., 219, 589. 1950.
19. GOODMAN L. et GILMAN A. : *The pharmacological basis of therapeutics*. Ed. The Mac Millan, New York, 1941.
20. HEILMEYER L. : *Handbuch der inneren Medizin: Blutkrankheiten*. Berlin. 1951.
21. JADASSOHN J. : *Dermatologie*. Ed. Weidmann & Co., Wien et Bern. 1938.
22. KRACKE R.R. et PARKER F.P. : *The etiology of granulocytopenia with particular reference to the drugs containing the benzene ring*. J. Lab. and Clin. Med. 19, 799. 1934.
23. LANDSTEINER K. et JACOBS J. : *Studies on the sensibilisation of animals with simple chemical compounds*. J. Exp. Med. 61, 643. 1935.
24. MADISON F.W. et SQUIER T.L. : *The etiology of primary granulécytopenia*. J.A.M.A. 102, 755. 1934.
25. MAVER G., MARY E. et VÖEGTLIN C. : *The chemistry of cellular division: VI. The inhibition of tumor and liver nuclease by arsenicals*. Am J. Cancer. 29, 333. 1937.
26. MIESCHLER R. : *Leucopénies et agranulocytoses d'origine immunologique*. Le Sang, 26, 71. 1955.
27. MOESCHLIN S. et WAGNER K. : *Agranulocytosis due to the occurrence of leucocyte agglutinins (Pyramidon and cold agglutinins)*. Acta Haemat. 8, 29. 1952.

